



Year: 2018

Recurrent ketoacidosis: Is it a ketone metabolism disorder?

Canda, Ebru ; Yazıcı, Havva ; Er, Esra ; Kalkan Uçar, Sema ; Gemperle-Britschgi, Corinne ; Habif, Sara ; Onay, Hüseyin ; Sass, Jörn Oliver ; Çoker, Mahmut

Abstract: INTRODUCTION: Two defects of ketogenesis have been reported in the human so far; mitochondrial 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA synthase (Mhs) and 3-hydroxymethyl-3-glutaryl CoA lyase (HL) deficiencies. Defects of ketone utilization (ketolysis) can be the result of enzyme deficiency of succinyl CoA: 3 oxoacid CoA transferase (SCOT) or methylacetoacetyl CoA thiolase - beta ketothiolase (MAT). Our aim was to evaluate the clinical and laboratory findings of patients who were diagnosed with ketone metabolism disorders. **METHODS:** Patients who were diagnosed with ketone metabolism disorders were examined retrospectively. **RESULTS:** Four patients had HL deficiency, 3 patients had MAT deficiency and 2 patients had SCOT deficiency. The median age of the patients was 5 years (6 months – 15.5 years) and the mean age of first metabolic decompensation was 7.7 months (22 days - 19 months). A patient with MAT deficiency was asymptomatic and diagnosed by family screening. Two patients developed severe neurological deficit like spastic tetraparesis. It was seen that decompensation attacks developed after poor feeding, vomiting and infections such as gastroenteritis. **DISCUSSION AND CONCLUSION:** In the case of unexplained metabolic acidosis attacks, ketone metabolism disorders should be kept in mind. Acute decompensation may occur at different ages, clinical severity may be variable. Early diagnosis and appropriate treatment are very important in terms of mortality and morbidity.

DOI: <https://doi.org/10.5222/buchd.2018.115>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-161439>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Canda, Ebru; Yazıcı, Havva; Er, Esra; Kalkan Uçar, Sema; Gemperle-Britschgi, Corinne; Habif, Sara; Onay, Hüseyin; Sass, Jörn Oliver; Çoker, Mahmut (2018). Recurrent ketoacidosis: Is it a ketone metabolism disorder? *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*, 8(2):115-121.

DOI: <https://doi.org/10.5222/buchd.2018.115>

Tekrarlayan ketoasidoz atakları: Keton metabolizma bozuklukluğu olabilir mi?

Recurrent ketoacidosis: Is it a ketone metabolism disorder?

Ebru CANDA¹, Havva YAZICI¹, Esra ER¹, Sema KALKAN UÇAR¹, Corinne GEMPERLE-BRITSCHGI², Sara HABİF³, Hüseyin ONAY⁴, Jörn Oliver SASS⁵, Mahmut ÇOKER¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²University Children's Hospital and Children's Research Center, Clinical Chemistry & Biochemistry, Zürich, Switzerland

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Bonn-Rhein-Sieg University of Applied Sciences, IFGA & Dept. of Applied Sciences, Inborn Error of Metabolism, Rheinbach, Germany

ÖZ

Amaç: Keton cisim oluşumu (ketogenez) bozuklukları; mitokondriyel 3-hidroksi-3-metil glutaril CoA sentaz (Mhs) ve 3-hidroksi-3-metil glutaril CoA liyaz (HL) enzim eksiklikleri sonucu oluşur. Keton cisim yıkımı (ketoliz) bozuklukları ise suksinil CoA: 3 oksoasit CoA transferaz (SCOT) ve asetoasetil CoA tiolaz-beta ketotiolaz (MAT) enzim eksiklikleri sonucu oluşmaktadır. Keton metabolizma bozukluğu tanısıyla izlenen hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Keton metabolizması bozukluğu tanısıyla izlenen hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Dört hastada HL eksikliği, 3 hastada MAT eksikliği ve 2 hastada SCOT eksikliği tanısı mevcuttu. Hastaların ortanca yaşı 5 yıl (6 ay-15,5 yıl), ilk metabolik dekompanzasyon atak yaşı ortalama 7,7 ay (22 gün-19 ay) idi. MAT eksikliği olan bir hasta, kardeş taraması ile asemptomatik dönemde tanı aldı. İki hastada spastik tetraparezi gibi ağır nörolojik defisit gelişti. Dekompanzasyon ataklarının beslenememe, kusma ve gastroenterit gibi enfeksiyon sonrası geliştiği görüldü.

Sonuç: Açıklanamayan metabolik asidoz atakları durumunda keton metabolizma bozuklukları akılda tutulmalıdır. Akut dekompanzasyon değişik yaşlarda ortaya çıkabilir, klinik şiddeti değişken olabilir. Erken tanı ve uygun tedavi mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Ketoasidoz, ketogenez defektleri, ketoliz defektleri

ABSTRACT

Objective: Two defects of ketogenesis have been reported in the human so far; mitochondrial 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA synthase (Mhs) and 3-hydroxymethyl-3-glutaryl CoA lyase (HL) deficiencies. Defects of ketone degradation (ketolysis) can be the result of enzyme deficiency of succinyl CoA: 3 oxoacid CoA transferase (SCOT) or methylacetoacetyl CoA thiolase-beta ketothiolase (MAT). Our aim was to evaluate the clinical and laboratory findings of patients who were followed up with the diagnosis of ketone metabolism disorders.

Methods: Patients who were diagnosed with ketone metabolism disorders were examined retrospectively.

Results: The patients had HL deficiency (n=4), MAT deficiency (n=3) and SCOT deficiency (n=2). The median age of the patients was 5 years (6 months-15.5 years) and the mean age of the first metabolic decompensation episode was 7.7 months (22 days-19 months). A patient with MAT deficiency was asymptomatic and diagnosed by family screening. Two patients developed severe neurological deficit like spastic tetraparesis. It was seen that decompensation attacks developed after poor feeding, vomiting and infections such as gastroenteritis.

Conclusion: In case of unexplained metabolic acidosis attacks, ketone metabolism disorders should be kept in mind. Acute decompensation may occur at different ages, and its clinical severity may be variable. Early diagnosis and appropriate treatment are very important in terms of mortality and morbidity.

Keywords: Ketoacidosis, ketogenesis defects, ketolysis defects

Alındığı tarih: 21.06.2018

Kabul tarihi: 05.07.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ebru Canda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, 35100 - İzmir - Türkiye

e-mail: ebru.canda@gmail.com

GİRİŞ

Asetoasetat (AcAc) ve 3-hidroksi-n-butirat (3OHB) iki temel keton cismidir. Fizyolojik koşullarda keton cisimleri glukozun yanı sıra karaciğer ve beyin için enerji kaynağıdır ^(1,2). Serbest yağ asitleri yağ dokusundan salınır. Hepatositlerde yağ asitlerinin beta oksidasyonu sonucu asetil CoA ve asetoasetil-CoA oluşur, daha sonra sırasıyla mitokondriyel hidroksimetil glutaril CoA sentaz (mHS) enzimi ile 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), hidroksimetil-glutaril CoA liyaz (HL) enzimi ile asetoasetat (AcAc), ve 3-hidroksi-n-butirat (3OHB) oluşur. Ekstrahepatik dokuda ise 3HB tekrar AcAc'a dönüşmektedir. Daha sonra sırasıyla suksinil CoA:3 oksoasit CoA transferaz (SCOT) enzimi ile asetoasetil CoA'ya (AcAc CoA), asetoasetil CoA thiolaz-beta ketotiolaz (MAT) enzimi ile asetil grubunu başka serbest CoA'ya transfer ederek Asetil CoA (Ac CoA)'ya dönüşmektedir ⁽¹⁾.

Keton cisim oluşumu; ketogenez defektleri mHS ve HL enzim eksiklikleri sonucu oluşur. Ketogenez defektlerinden mHS eksikliği ilk kez 1997'de tanımlanmıştır ⁽³⁾. Hipoglisemik krizler ile karakterizedir. Birçok hastada genel olarak gastroenterit sırasında semptomatik hipoglisemi atakları gözlenir. Ataklar arası hastalar asemptomatiktir. Hepatomegali, ağır metabolik asidoz görülebilir. Non(hipo)ketotik hipoglisemi ve artmış serbest yağ asitleri saptanır ⁽⁴⁾. Hidroksimetil-glutaril CoA liyaz ilk kez 1976 yılında Faull ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Ketogenez ve lösin katabolizması etkilenmektedir. Non(hipo) ketotik hipoglisemi, ağır metabolik asidoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperamonyemi akut atak sırasında görülebilmektedir. İdrar organik asit analizinde 3-hidroksi-3-metil glutarat, 3-metil-glutakonat, 3-metil-glutarat, 3-hidroksi-izovalerat ve 3-metil-krotonilglisin saptanır ⁽⁴⁾.

Keton cisim yıkımı, ketoliz defektleri SCOT ve MAT eksikliği sonucu oluşmaktadır. Ketoliz defektlerinden SCOT ilk kez 1972 yılında Tildon ve Cornblath tarafından tanımlanmıştır. Klinik yineleyen ketoasidoz atakları ile karakterizedir. Ataklar arasında semptom görülmez ⁽⁵⁾. Ketoliz defektlerinde MAT eksikliğinde ketoliz ve izolösin metabolizması etkilenmektedir. Ketoasidoz atakları ile karakterizedir. İdrar organik asit analizinde 2-metil-3 hidroksi butirat, 2 metil ase-

toasetat ve tigilglisin atılımı mevcuttur ⁽⁶⁾. Akut atak sonrası nörolojik sekel riski yüksektir ⁽⁷⁾.

Bu çalışmada, metabolik asidoz ayırıcı tanısında keton metabolizma bozukluklarının önemini vurgulamak amaçlandı. Buna yönelik olarak ketogenez ve ketoliz metabolizma bozukluğu tanısı alarak kliniğimizde izlenen hastalar, klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında keton metabolizması bozukluğu tanısıyla takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan onam formu alındı. Yaş, tanı yaşları, başvuru yakınmaları ve biyokimyasal incelemeleri retrospektif olarak dosya kayıtlarından incelendi. Atak tetikleyen faktörler ve atak anı bulguları kaydedildi. Uzun dönem izlemlerinde nörolojik durumları; fizik bakı, kranial görüntüleme yöntemleri ve yaşa uygun gelişim testleri (rutin inceleme dâhilinde yapıldı ise) ile birlikte değerlendirildi.

BULGULAR

Keton metabolizması bozukluğu tanısıyla izlenen 6 erkek, 3 kız toplam 9 hasta çalışmaya alındı. Dört hastada HL eksikliği, 3 hastada MAT eksikliği ve 2 hastada SCOT eksikliği tanısı mevcuttu. Median yaş 5 yaş idi (6 ay-15,5 yıl). Bir hasta dışında tüm hastalarda akut dekompanzasyon atağı metabolik asidoz ve/veya hipoglisemi (ketotik veya non(hipo)ketotik) atağı mevcuttu. İlk metabolik dekompanzasyon atak yaşı ortalama 7.7 ay (22 gün-19 ay) idi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Dokuz no.lu hastanın 22 günlük iken beslenme yetersizliği sonrası metabolik asidoz, laktik asidoz atağı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü vardı. Asemptomatik olan 4 no.lu hasta kardeş öyküsü nedeniyle yapılan incelemeler sonucu tanı aldı (3 ve 4 no.lu hastalar kardeş). Altı hastanın ailesinde akrabalık öyküsü vardı.

Başvuru anında büyüme geriliği hiçbir hastada saptanmadı. Hastaların izlem süreleri median 3,5 yıl (2-13 yıl) idi. Hepatomegali HL eksikliği tanısıyla izlenen 3 hastanın birinde mevcuttu. Organomegali SCOT ve MAT eksikliği tanısıyla izlenen hastalarda saptanmadı.

Tablo 1. Keton metabolizma bozukluğu hastaların tanısı ve genel özellikleri.

Hasta No	Tanı	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Tanı yaşı	İlk atak yaşı	Akrabalık	Ailede benzer öykü
1	HL eksikliği	15,5 yıl	E	10 ay	6 ay	yok	yok
2	HL eksikliği	5,5 yıl	E	10 ay	10 ay	2 derece kuzen	yok
3*	HL eksikliği	4,5 yıl	E	4 ay	3 ay	1 derece kuzen	yok
4*	HL eksikliği	6 ay	E	2 ay	Atak yok	1 derece kuzen	Kardeş HL tanılı
5**	MAT eksikliği	8 yıl	K	3,5 yıl	Atak yok	1 derece kuzen	Kardeşi MAT tanılı
6**	MAT eksikliği	5 yıl	E	10 ay	8 ay	1 derece kuzen	Kardeşi MAT tanılı
7	MAT eksikliği	5 yıl	K	4,5 yıl	19 ay	yok	yok
8	SCOT eksikliği	3 yıl	E	7 ay	7 ay	1 derece kuzen	yok
9	SCOT eksikliği	2 yıl	K	6 ay	22 günlük	1 derece kuzen	yok

HL: 3 hidroksi 3metilglutaril CoA liyaz MAT; Beta ketotiolaz SCOT: suksinil CoA :3 oxoacid CoA transferaz, **kardeş

Tablo 2. HL eksikliği tanısıyla izlenen hastaların atak anı laboratuvar özellikleri ve tanısal testler.

Hasta No	PH / HCO ₃	Laktik asit (mg/dl)	Amonyak (umol/L) (N:21-50)	C5OH karnitin	İdrar 3 metil glutarik asit (mmol/mol kreat)	İdrar 3 metil glutakonik asit (mmol/mol kreat)	İdrar 3OH-3 metil glutarik asit (mmol/mol kreat)	İdrar 3 metil krotonil glisin (mmol/mol kreat)	HL enzim aktivitesi *fibroblast **EBV-transforme Lenfosit hücresi	HMGCL gen analiz
1	7,0/7	14	98	Yüksek	1292	6551	411	23	Düşük *	p.Val125Aspfs*26 (c.374-375delTC) homozigot
2	7,23/9	13	88	Yüksek	90	988	73	10	Düşük**	p.V91D(c.2727T>A) homozigot
3	7,1/10,4	71	780	Yüksek	76	905	119	8	Düşük **	p.Val125Dfs*26 (c.374-375delTC) homozigot
4***	7,32/21	23,6	63	Yüksek	138	926	296	12	-	p.Val125Dfs*26 (c.374-375delTC) homozigot

***atak yok, başvuru anı bulgular

Tablo 3. MAT eksikliği tanısıyla izlenen hastaların laboratuvar özellikleri ve tanısal testler.

Hasta No	PH / HCO ₃	Laktik asit (mg/dl)	Amonyak	Karnitin C5OH karnitin	C5:1	İdrar tiğlilglisin mmol/mol kreat (normalde bulunmaz)	İdrar 2 metil 3 OH butirat mmol/mol kreat (normalde bulunmaz)	Fibroblast MAT enzim aktivitesi	ACAT 1 gen analiz
5	6,9/4,9	21	207	Yüksek	-	81	157	Düşük	p.Asp317Asn (c.949G>A) homozigot
6	7,23/9	13	30	Yüksek	-	91	90	-	p.Asp317Asn (c.949G>A) homozigot
7	6,9/5,6	20	44	Yüksek	-	5	67	-	p.I323T (c.968T>C) homozigot

Tablo 4. SCOT eksikliği tanısıyla izlenen hastaların laboratuvar özellikleri ve tanısal testler.

Hasta No	Kan glukoz mg/dl	pH / HCO ₃	Laktik asit mg/dL	Kan keton mg/dl	Spot kan karnitin profil	İdrar 3OH butirat mmol/mol kreat	Fibroblast SCOT enzim aktivitesi	OXCT1 gen analiz
8	N	6,9/4,9	16	7,8	Normal	336000	Düşük	-
9	39	7,19/10	13	4	Normal	28888	-	g.240_245delGTAAAG (c.78+1_78+6del) homozigot

Tablo 5. Keton metabolizması bozukluğu tanımlı hastaların izlem bulguları ve tedavileri .

Hasta No	Tam eksikliği	Takip süresi	Toplam atak sayısı	Atak nedeni	Nörolojik defisit	Gelişim testi	Kranial MRI	Beslenme
1	HL eksikliği	13 yıl	4	Kusma beslenememe enfeksiyon	yok	Normal	Bilateral beyaz cevherde T2-Flair sekansta hiperintensite	Lösin kısıtlı diyet
2	HL eksikliği	3 yıl	6	Kusma beslenememe enfeksiyon	Epilepsi	Normal	Bilateral globus pallidusta T2-flair sekansta hiperintensite. Bilateral periventriküler beyaz cevherde hipomyelinizasyon	Lösin kısıtlı diyet
3	HL eksikliği	3,5 yıl	8	Kusma beslenememe enfeksiyon	Spastik tetraparezi Epilepsi	Tüm basamaklarda yaygın gelişimsel gerilik	Bilateral globus pallidus ve derin periventriküler beyaz cevherde T2-Flair sekansta hiperintensite	Lösin kısıtlı diyet
4	HL eksikliği	6 ay	-	-	Yok	Normal	-	Lösin kısıtlı diyet
5	MAT eksikliği	4 yıl	0	-	Yok	Normal	-	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme
6	MAT eksikliği	4 yıl	2	Akut gastroenterit	Spastik tetraparezi	Tüm basamaklarda yaygın gelişimsel gerilik	Her iki bazal ganglionlarda, nukleus caudatus ve beyin sapında T2-Flair sekansta hiperintensite	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme
7	MAT eksikliği	1 yıl	2	Akut gastroenterit		Tüm alanlarda gelişimsel gerilik	Bilateral globus pallidus düzeyinde T2-Flair sekansta hiperintensite	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme
8	SCOT eksikliği	3 yıl	3	Akut gastroenterit Kusma beslenememe	Yok	-	-	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme
9	SCOT eksikliği	2 yıl	5	Kusma, beslenememe Akut gastroenterit Üst solunum yolu enfeksiyon	Yürüme yok Desteksiz oturma var	Kaba motor normal diğer genel gelişim, ince motor ve dil gelişim gecikme	Bilateral cerebral hemisferde yaş ile uyumlu hipomyelinize alanlar	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme

Üç no.lu hastada situs inversus totalis mevcut idi. Hidroksimetil glutaril CoA eksikliği tanısıyla izlenen 4 hastada başvuru anında gelişme geriliği yoktu. Üç no.lu HL tanısı ile izlenen hasta; 2 yaşında hipoglisemi ve dirençli metabolik asidoz atağı sonrası yeti kaybı saptandı. Spastik tetraparezi, epilepsi gelişti.

HL eksikliği tanısıyla başvuran hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir. Üç hastada da deri biyopsi fibroblast örneklemesinde enzim aktivitesi düşük saptandı. Üç no.lu hastada atak anı hiperamonyemi görüldü ancak izlemde yineleyen ataklarda hiperamonyemi saptanmadı. Karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde, ilk hastada atak anı yaklaşık 4 kat artış görüldü. İzlemde atak sonrası normale döndü. Dört no.lu hasta kardeşinde HL tanısı nedeniyle erken dönem, metabolik dekompanzasyon atağı olmadan tanı aldı.

Tablo 3’te MAT eksikliği tanısı ile izlenen hastaların laboratuvar bulguları özetlenmiştir. Altı no.lu erkek hasta, 10 aylık iken ağır metabolik asidoz atağı sonrası tanı aldı. Dirençli asidoz atağı nedeniyle periton diyaliz tedavisi uygulandı. Bu hastada ilk atak sonrası yaygın gelişimsel gerilik, spastik tetraparezi gelişti. Kardeşi ise asemptomatik idi ve izlemde de dekompanzasyon atağı görülmedi. Diğer MAT eksikliği hastalarında başvuru sırasında gelişim geriliği saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde spot kan karnitin profil ve idrar organik asit analizi MAT eksikliği ile uyumlu saptandı ve genetik analiz ile tanı doğrulandı.

SCOT eksikliği tanısı ile izlenen 2 hastanın bulguları Tablo 4’te özetlenmiştir. Üç yaşında erkek hasta ilk atağı kusma beslenememe sonrası 7 aylık iken saptandı. Dirençli ketoasidoz tablosu nedeniyle periton diyaliz tedavisi uygulandı, atak sırasında hipoglisemi saptanmadı. Yenidoğan döneminde klinik bulgular yalnızca 9 no.lu hastada gözlemlendi.

Hastaların izlemi, atak sayı ve atağı tetikleyen faktörler ve izlem süreçlerinde son durumlarına ait bulgular Tablo 5’te özetlendi. Hastaların izleminde büyüme geriliği saptanan hasta yoktu. Ataklara neden olan faktörler en sık beslenme azlığı, kusma ve gastroenterit gibi infeksiyonlar idi. Bu çalışmada HL eksikliği olan 3 no.lu hasta, MAT eksikliği olan 6 no.lu hasta ve SCOT eksikliği olan iki hastada atak anı uygun sıvı resusitasyon tedavisi ve asidoza yönelik bikarbonat tedavisine yanıt alınamaması nedeniyle periton diyaliz veya hemodiyafiltrasyon uygulandı.

HL eksikliği olan 3 no.lu hasta ve MAT eksikliği olan 6 no.lu hasta nörolojik defisit; spastik tetraparezi gelişti. İki hastanın gelişim testi normal olmasına karşın kranial MRI incelemesinde patoloji saptandı (1 ve 2 no.lu hasta).

HL eksikliği olan hastalara lösün kısıtlı diyet verildi. SCOT ve MAT eksikliği olan hastalar yağdan fakir (%20-30), protein kısıtlı beslenme düzenlendi ve katabolik süreci önlemek amacıyla sık aralıklı beslenme planlandı.

TARTIŞMA

HL eksikliğinde ketogenezis ve lösün katabolizması etkilenmektedir. Non(hipo)ketotik hipoglisemi, ciddi metabolik asidoz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve hiperamonyemi gözlemlenebilir. İdrar organik asit spesifik metabolitlerin saptanması tanı için önemlidir ⁽⁴⁾. Çalışmada yer alan HL eksikliği hastalarında bir hastada hiperamonyemi gözlenmiştir. İki yaşına kadar nöromotor gelişimi normal olan bir hastada dirençli metabolik asidoz, hipoglisemi ve hiperamonyemi atağı sonrası spastik tetraparezi gelişti. Yineleyen nöbetler nedeniyle antiepileptik tedavi kullanılmaktadır. Hastaların erken tanı alması ve akut atak sırasında uygun tedavi yaklaşımı morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Bu çalışmada, HL eksikliği ile izlenen 3 hastada spesifik metabolitler atak döneminden daha az yüksek oranda asemptomatik dönemde de saptandı. Öyküsünde açıklanamayan ketoasidoz, hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve hiperamonyemi saptanan keton metabolizma bozukluklarını değerlendirmek açısından hastalarda idrar organik asit ve spot kan karnitin profil incelemesi yapılması önem taşımaktadır.

Literatürde HL eksikliği ile situs inversus totalis birlikteliği bildirilmemektedir. Bir hastada saptanan bu durum koincidental olabilir. Muroi ve ark.’nın ⁽⁸⁾ HL eksikliği serisinde 9 hastanın 5’inin yenidoğan döneminde bulgu verdiği, ayrıca iki hastada 10 yaşından sonra hipoglisemi saptandığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, HL eksikliği olan hastalarda ilk semptomun, hastalar 4 ve 10 aylık iken olduğu gözlemlendi. Sass ve ark. ile ortak yapılan 37 HLtanılı hastanın yer aldığı çalışmada, 1,3 ve 4 no.lu hastalarda saptanan mutasyon daha önce tanımlanmadığı ancak modelleme programları ile yapılan analizler ile bu mutasyo-

nun protein fonksiyonunu bozabileceği bildirildi ⁽⁹⁾.

Ketoliz defektleri olarak bilinen; SCOT ve MAT eksikliği nadir görülen hastalıklardır. Genel olarak bu iki enzimin eksikliği ile tanımlanmış toplam olgu sayısı literatürde 130 civarı olarak verilmektedir ⁽¹⁰⁾. MAT eksikliği ketoliz ve izolösün metabolizması etkilenmektedir. İlk kez 1971’de tanımlanmıştır ⁽¹¹⁾. MAT eksikliği ACAT1 genindeki mutasyon sonucu oluşur ve en az 70 farklı mutasyon tanımlanmıştır ⁽¹²⁾. Klinik olarak uzamış açlık, infeksiyon ve yüksek protein alımı durumunda kusma ve ensefalopati tablosu gelişir. Diyabetik ketoasidoz veya salisilat intoksikasyonu benzeri klinik nedeniyle tanı atlanabilmektedir ^(13,14). MAT eksikliğinde idrar organik asit incelemesinde 2-metil-3-hidroksibutirat, 2 metilasetoasetat ve tig-lilglisin atılımı artar. Spot kan karnitin analizinde C5:1 ve C5OH açıl karnitin düzeyleri yükselir ⁽⁶⁾. Tanı alan iki hastada da 2-metil-3-hidroksibutirat ve tig-lilglisin atılımı saptandı. Literatürde hafif form MAT eksikliğinde atak anı dahi spot kan karnitin profil ve idrar organik asit analizinin normal saptanabileceği bildirilmektedir ⁽²⁾. Bu çalışmada yer alan aynı mutasyona sahip iki kardeş (5 ve 6 no.lu hastalar) farklı klinik bulgulara sahipti. Erkek hasta spastik tetraparezik, kız kardeşi ise asemptomatikti ⁽¹⁵⁾. Olgularımızda olduğu gibi kardeşler için de farklı klinik söz konusudur. MAT eksikliğinde genotip fenotip korelasyon bilinmemektedir ⁽⁷⁾. Yedi no.lu ACAT1 geninde saptanan p.I1323T (c.968T>C) değişimi veri tabanlarında rs755806238 numarası ile kayıtlı olup, “mutasyon tester”, PolyPhen ve SIFT modelleme programları ile yapılan analizler, bu mutasyonun protein fonksiyonunu bozabileceğini öngörmektedir. ExAC veritabanındaki sıklığı %0.000024 olarak saptanmıştır. Bu nedenlerden dolayı saptanan değişikliğin hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Diğer iki hasta verileri ve mutasyon analiz sonuçları daha önceki yıllarda Sass ve ark. ⁽¹⁶⁾ tarafından da literatürde paylaşılmıştır. Ayrıca hastalarda saptanan p.Asp317Asn (c.949G>A) mutasyonu Otsuka H ve ark. ⁽¹⁷⁾ tarafından 2016 yılında novel mutasyon olarak tanımlanmıştır.

SCOT için literatürde yaklaşık 30 olgu bildirilmektedir ⁽¹⁰⁾. SCOT enzimini kodlayan geni OXCT1, 17 exondan oluşur ⁽¹⁸⁾. Klinik yineleyen ketoasidoz atakları ile karakterizedir, ataklar arasında semptom olmaz ⁽⁵⁾. Tanısında idrar organik asit analizinde 3-OH butirat ve asetoasetat artışı dışında spesifik bulgu yoktur.

Asemptomatik dönemde de ketozisin varlığı SCOT için patognomoniktir, ancak tüm vakalarda görülmez ⁽⁴⁾. Olguların yarısı ilk ketoasidoz ataklarını yenidoğan dönemde diğer yarısı 5 ay-2 yaş arası yaşamaktadır ⁽¹⁰⁾. SCOT tanısı ile izlenen iki hastamızdan biri yenidoğan döneminde ilk atağını yaşamıştır. Ketoliz bozukluklarının düşünülmesi gereken klinik tablolar; beslenme yetersizliği, kusma, hipotoni, ağır metabolik asidoz saptanan yenidoğanlar, sütçocuğunda infeksiyon (akut solunum yolu infeksiyonu, gastroenterit vb.) seyrinde gözlenen ciddi metabolik asidoz, kısa süreli açlıkta açıklanamayan ağır ketozis, asemptomatik hastalarda idrar keton pozitifliği olarak özetlenebilir ⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada, iki olgunun izleminde asemptomatik dönemde de idrar organik asit analizinde 3OH butirat atılımı belirlendi. Tanısal açıdan serbest yağ asitlerinin (FFA) total keton cismi (TKB; 3 OH butirat ve asetoasetat) oranı yağ asit oksidasyon defektlerinde ve ketogenez defektlerinde >2,5’tir. FFA/TKB oranı ketoliz defektlerinde <0.3’tür ⁽¹⁹⁾. Hastalarımızda FFA ölçümü yapılamadı. Klinik ve laboratuvar bulguları ketoliz defekti ile uyumlu saptanan bir hastada tanı enzim aktivitesi ölçümü ile doğrulandı. Diğer hastada tanı SCOT gen analizi ile konuldu. SCOT eksikliği olgularında atakların önlenmesinde uzun süreli açlığın engellenmesi, özellikle infeksiyon durumunda yüksek karbonhidratlı beslenme, oral alım yetersizliğinde parenteral %10 glukoz desteği verilmesi, yaşına uygun protein desteği önerilmektedir (Sınır düzeyde kısıtlama ketojenik aminoasitlerden dolayı önerilmektedir). Ketoliz defekti tanısı alan hastalar yağdan kısıtlı beslenmelidir ⁽¹⁰⁾. Karnitin desteği, düşük kan karnitin düzeyi olanlarda önerilmektedir ⁽¹⁰⁾. Akut ketoasidoz atakları sırasında hastalarımızda yüksek karbonhidrat içerikli sıvı desteği uygulandı. Bir SCOT hastasında düzeltilemeyen ketoasidoz varlığında periton diyaliz tedavisine iyi yanıt alındı. Bu çalışmada, hiçbir hastada karnitin düşüklüğü saptanmadı.

Literatürde keton metabolizma bozukluklarında akut asidoz atağı sırasında periton diyaliz uygulamasına ait bilgi bulunamamaktadır. Literatürde yer alan tedavi kılavuzunda dirençli metabolik asidoz hemodiyalizin uygulanabileceği ancak çoğunlukla gereksinim olmadığı bildirilmektedir ⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda yer alan hastalardan HL eksikliği tanılı iki hastaya, MAT eksikliği tanılı 1 hastaya ve SCOT tanılı iki hastaya dirençli metabolik asidoz varlığında periton diyalizi

veya hemodiyafiltrasyon uygulandı. Metabolik asidoz kontrol altına alınamadığı durumlarda seçilmiş olgularda periton diyalizi, hemodiyaliz/hemodiyafiltrasyon tedavide etkin olabilmektedir.

Son yıllarda yayınlanan literatürde keton metabolizma bozukluklarında tedavide yağ kısıtlaması gerekli olmadığı da bildirilmektedir, ancak yüksek yağ (ketojenik) diyet kaçınılmalıdır⁽²⁰⁾.

Bu çalışmada, hastaların metabolik asidoz ataklarının kusma, beslenememe ve gastroenterit gibi infeksiyon durumlarında olduğu görüldü. Dekompanzasyon atak sıklığı ve süresi morbidite üzerine etkilidir. Hastaların tanı alması sonucu etkin tedavi ve katabolik süreç varlığında alınacak önlemler sonucu morbidite ve mortalite önlenebilir.

SONUÇ

Açıklanamayan metabolik asidoz atakları durumunda keton metabolizma bozuklukları akılda tutulmalıdır. Akut dekompanzasyon kliniği farklı yaş ve şiddette olabilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Aile taraması ile asemptomatik olguların belirlenmesi ve gerekli tedavinin başlanması ile nörolojik sekel riski yüksek, şiddetli atağın önlenmesi mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inher Metab Dis*. 2012;35:23-8. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9324-6>
2. Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic & molecular basis of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 2001; 2327-56.
3. Thompson GN, Hsu BY, Pitt JJ, Treacy E, Stanley CA. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase. *N Engl J Med*. 1997;337:1203-07. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710233371704>
4. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, et al. Ketone body metabolism and its defects. *Inher Metab Dis*. 2014;37:541-51. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9704-9>
5. Tildon JT, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. *J Clin Invest*. 1972;51:493-8. <https://doi.org/10.1172/JCI106837>
6. Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, Bentler K, Gaviglio A, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. *Pediatrics*. 2011;128:246-50. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3918>
7. Fukao T, Scriver CR, Kondo N. T2 Collaborative Working Group. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (β -ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab*. 2001;72:109-14. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3113>
8. Muroi J, Yorifuji T, Uematsu A, Shigematsu Y, Onigata K et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. *J Hum Genet*. 2000;107:320-6. <https://doi.org/10.1007/s004390000363>
9. Grünert SC, Schlatter SM, Schmitt RN, Gemperle-Britschgi C, Mrázová L et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients. *Mol Genet Metab*. 2017;121:206-15. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.014>
10. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y et al. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int*. 2015;57:41-8. <https://doi.org/10.1111/ped.12585>
11. Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet*. 1971;2:1289-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)90605-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)90605-2)
12. Fukao T, Horikawa R, Naiki Y, Tanaka T, Takayanagi M, et al. A novel mutation (c.951C_T) in an exonic splicing enhancer results in exon 10 skipping in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab*. 2010;100:339-44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.03.012>
13. Arica V, Arica SG, Dag H, Onur H, Obut O, et al. Beta-ketothiolase deficiency brought with lethargy: case report. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30:1724-7. <https://doi.org/10.1177/0960327110396533>
14. Elleau C, Parrot-Roulaud F, Perel Y, Divry P, Rolland MO, et al. Beta-ketothiolase deficiency: a case of ketoacidosis with hyperglycinemia. *Pediatrics*. 1992;47:185-9.
15. Demir Köse M, Canda E, Kağnıcı M, İsgüder R, Ünalp A, et al. Two Siblings with Beta-Ketothiolase Deficiency: One Genetic Defect Two Different Pictures. *J Pediatr Res*. 2016;3:113-6. <https://doi.org/10.4274/jpr.25338>
16. Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017;122:67-75. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.012>
17. Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, et al. Exon 10 skipping in ACAT1 caused by a novel c.949G>A mutation located at an exonic splice enhancer site. *Mol Med Rep*. 2016;14:4906-4910. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5819>
18. Kassovska-Bratinova S, Fukao T, Song XQ, Duncan AM, Chen HS, et al. Succinyl CoA: 3-oxoacid CoA transferase (SCOT): human cDNA cloning, human chromosomal mapping to 5p13, and mutation detection in a SCOT-deficient patient. *Am J Hum Genet*. 1996;59:519-28.
19. Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, Lombes A, Ogier H, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr*. 1990;150:80-5. <https://doi.org/10.1007/BF02072043>
20. Sass JO, Fukao T, Mitchell GA. Inborn Errors of Ketone Body Metabolism and Transport: An Update for the Clinic and for Clinical Laboratories. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2018;6:1-7. <https://doi.org/10.1177/2326409818771101>